

## **Состав**

*действующее вещество:* пантопразол;

1 флакон содержит 40 мг пантопразола (в виде пантопразола натрия сесквигидрата).

## **Лекарственная форма**

Порошок для приготовления раствора для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* порошок от белого до желтоватого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы протонной помпы. Код АТХ А02В С02.

## **Фармакодинамика**

Механизм действия. Пантопразол является замещенным бензимидазола, который ингибирует секрецию соляной кислоты в желудке из-за специфической блокаду протонных помп париетальных клеток.

Пантопразол в кислой среде париетальных клеток превращается в активную форму и ингибирует  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазу, что блокирует конечную стадию выработки соляной кислоты желудком. Ингибирование является дозозависимым и влияет как на базальную, так и на стимулированную секрецию кислоты. У большинства пациентов симптомы исчезают за 2 недели. Как и другие ингибиторы протонной помпы (ИПП) и ингибиторы  $H_2$ -рецепторов, пантопразол снижает кислотность желудка и, соответственно, увеличивает уровень гастрина пропорционально снижению кислотности. Рост гастрина является обратимым. Поскольку пантопразол связывает фермент дистально относительно клеточных рецепторов, ему присуще свойство ингибировать секрецию соляной кислоты независимо от стимуляции другими веществами (ацетилхолином, гистамином, гастрином). Пероральные и внутривенные лекарственные формы обеспечивают одинаковый терапевтический эффект.

Под влиянием пантопразола растет уровень гастрина натощак. При краткосрочном применении верхняя граница нормы в большинстве случаев не превышает. При длительном лечении уровня гастрина в основном растут в 2 раза. Однако в редких случаях возможно избыточный рост этих уровней. Как

следствие, у небольшой части пациентов при длительном лечении наблюдается незначительное или умеренное увеличение количества специфических эндокринных клеток желудка (как при аденоматоидной гиперплазии). Однако, согласно проведенным на данный момент исследованиями, образование клеток-предшественников нейроэндокринных опухолей (атипичная гиперплазия) или нейроэндокринных опухолей желудка, которые были обнаружены в экспериментах над животными, у людей не наблюдалось. Согласно результатам исследований на животных, при продолжительности лечения пантопразолом свыше 1 года не исключено влияние на эндокринные параметры щитовидной железы.

Во время терапии антисекреторными лекарственными средствами в ответ на снижение секреции кислоты повышается уровень гастрина в сыворотке крови. Также повышается уровень хромогранину А (СgА) вследствие снижения желудочной кислотности. Повышенные уровни СgА могут влиять на проведение исследований нейроэндокринных опухолей.

Согласно имеющимся литературным данным рекомендуется прекратить терапию ИПП за 5 дней - 2 недели до определения СgА. Это позволит вернуть уровень СgА с повышенной в результате применения терапии ИПП в норму.

## **Фармакокинетика**

В диапазоне доз от 10 до 80 мг кинетика пантопразола в плазме крови линейная как при пероральном, так и при внутривенном введении.

### Распределение

Связывание пантопразола с белками плазмы крови составляет около 98%. Объем распределения - около 0,15 л/кг.

### Метаболизм

Вещество почти полностью метаболизируется в печени. Основной метаболический путь - деметилирования CYP2C19 с последующей серной конъюгацией. Среди других метаболических путей - окисления CYP3A4.

### Выведение

Период полувыведения - около 1 часа, клиренс - около 0,1 л/ч/кг. Зарегистрировано несколько случаев задержанного вывода. Из-за специфического связывания пантопразола с протонной помпы париетальных клеток период полувыведения не коррелирует с гораздо длиннее продолжительностью терапевтического действия (ингибированием секреции

соляной кислоты).

Большинство метаболитов пантопразола (около 80%) выводится почками, остальное - с калом. Основным метаболитом как в сыворотке крови, так и в моче десметилпантопразол, конъюгированный с сульфатом. Период полувыведения основного метаболита (примерно 1,5 часа) не намного больше, чем у пантопразола.

### Особые группы пациентов

*Медленные метаболиторы.* Около 3% европейцев имеют низкую функциональную активность фермента CYP2C19; их называют медленными метаболиторами. В организмах таких лиц метаболизм пантопразола, вероятно, главным образом катализируется ферментом CYP3A4. После приема одной дозы 40 мг пантопразола средняя площадь, ограниченная фармакокинетической кривой «концентрация в плазме - время» была примерно в 6 раз больше в медленных метаболиторах, чем у лиц, имеющих функционально активный фермент CYP2C19 (быстрые метаболиторы). Максимальная концентрация в плазме крови выросла примерно на 60%. Эти результаты не влияют на дозировку пантопразола.

*Пациентам с нарушениями функции почек* (включая пациентов, находящихся на гемодиализе) уменьшение дозы пантопразола не требуется. Так же, как и у здоровых лиц, период полувыведения пантопразола у этих пациентов короткий. Совсем небольшое количество пантопразола диализируется. Несмотря на то, что период полувыведения основного метаболита несколько увеличивается (2-3 часа), он быстро выводится, поэтому не накапливается.

*Нарушение функции печени.* Хотя у больных циррозом печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) период полувыведения действующего вещества увеличивается до 7-9 часов и, соответственно этому, увеличивается площадь под кривой (AUC) в 5-7 раз, максимальная концентрация пантопразола в плазме увеличивается лишь в 1,5 раза по сравнению со здоровыми добровольцев.

*Пациенты пожилого возраста.* Небольшое увеличение AUC и C<sub>max</sub> у пациентов пожилого возраста по сравнению с пациентами младшего возраста не является клинически значимым.

*Дети.* После однократного приема дозы 20 или 40 мг пантопразола перорально AUC и C<sub>max</sub> в возрасте от 5 до 16 лет находились в пределах соответствующих значений у взрослых. После однократного введения пантопразола в дозе 0,8 или 1,6 мг/кг детям в возрасте от 2 до 16 лет не было отмечено значимой связи между клиренсом пантопразола и возрасту или массой тела пациента. AUC и

объем распределения с данными, полученным в ходе исследований с участием взрослых.

## **Показания**

- рефлюкс-эзофагит;
- язва двенадцатиперстной кишки;
- язва желудка;
- синдром Золлингера-Эллисона и другие гиперсекреторные патологические состояния.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к активному веществу, производных бензимидазола и компонентам препарата.

### Несовместимость.

Не смешивать с другими лекарственными средствами кроме тех, которые указаны в разделе «Способ применения и дозы».

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Лекарственные средства, абсорбция которых зависит от pH.*

В результате полного и длительного ингибирования секреции соляной кислоты пантопразол может влиять на абсорбцию препаратов, для которых значение pH желудочного сока является важным фактором их биодоступности (например, некоторых противогрибковых препаратов, таких как кетоконазол, итраконазол, позаконазол или других препаратов, таких как эрлотиниб).

*Ингибиторы протеазы ВИЧ.*

Не рекомендуется совместное применение пантопразола с ингибиторами протеазы ВИЧ (такими как атазанавир), абсорбция которых зависит от внутрижелудочного pH, из-за существенного снижения их биодоступности.

Если совместное применение ингибиторов ВИЧ протеазы и ИПП признан таким, которого избежать невозможно, рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг (например, вирусной нагрузки). Не следует превышать дневную дозу пантопразола 20 мг. Возможна необходимость корректировки дозы ингибиторов ВИЧ протеазы.

*Непрямых антикоагулянтов (фенпрокумоном или варфарин).*

Совместное применение пантопразола с варфарином или фенпрокумон не влияло на фармакокинетику варфарина, фенпрокумона или МНИ (международный нормализованный индекс). Однако сообщали о повышении МНИ и удлинении протромбинового времени у пациентов, совместно применяли ИПП и варфарин или фенпрокумон. Повышение МНИ и удлинение протромбинового времени могут привести к развитию патологическому кровотечению и даже летальному исходу. В случае такого совместного применения необходимо проводить мониторинг МНИ и ПВ.

*Метотрексат.*

Сопутствующее использование метотрексата в высоких дозах (например, 300 мг) и ИПП повышало уровне метотрексата у некоторых пациентов. Таким образом, при использовании больших доз метотрексата, например, для лечения рака и псориаза, может потребоваться временное прекращение приема пантопразола.

*Другие исследования лекарственных взаимодействий.*

В печени происходит экстенсивный метаболизм пантопразола с участием ферментативной системы цитохрома P450. Основной метаболический путь - это деметилирования CYP2C19 и среди других метаболических путей - окисления CYP3A4.

Исследование взаимодействий с другими лекарственными препаратами, имеющими аналогичные метаболические пути, в частности карбамазепином, диазепамом, глибенкламидом, нифедипином и оральными контрацептивами с левоноргестрел и этинилэстрадиол, не выявили клинически важных взаимодействий.

Результаты некоторых исследований лекарственных взаимодействий свидетельствуют, что пантопразол не влияет на метаболизм активных веществ с участием ферментов CYP1A2 (кофеин, теofilлин), CYP2C9 (пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (метопролол), CYP2E1 (этанол) и не влияет на ассоциированное с р-гликопротеинами всасывания дигоксина.

Нельзя исключать возможность взаимодействия пантопразола с другими лекарственными средствами или соединениями, которые метаболизируются ферментами той самой системы.

Взаимодействия при совместном применении с антацидами не обнаружено.

Также проводили исследования лекарственных взаимодействий при одновременном применении пантопразола с определенными антибиотиками (кларитромицином, метронидазолом, амоксициллином). Клинически значимых взаимодействий выявлено не было.

*Лекарственные средства, которые ингибируют или индуцируют 2C19.*

Ингибиторы 2C19, такие как флувоксамин могут повышать системное действие пантопразола. Для пациентов, которые получают длительную терапию высокими дозами пантопразола или пациентам с печеночной недостаточностью может назначаться снижение дозы.

Индукторы ферментов, влияющих на 2C19 и CYP3A4, рифампицин и зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), могут снижать в плазме крови концентрацию ИПП, метаболизируется ферментами той самой системы.

### **Особенности применения**

*Злокачественные новообразования желудка.*

Симптоматический ответ на применение пантопразола может маскировать симптомы злокачественных новообразований желудка и усложнять установления диагноза.

В случае угрожающих симптомов (например стремительное нежелательное снижение массы тела, частая рвота, дисфагия, рвота с кровью, анемия, мелена) и когда есть подозреваемый или подтверждена язва желудка, необходимо исключить возможность злокачественных новообразований.

Если, несмотря на адекватное лечение, симптомы сохраняются, необходимо выполнить дополнительные обследования.

*Печеночная недостаточность.*

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью необходимо при терапии контролировать активность печеночных ферментов. В случае повышения их активности лечение следует прекратить.

*Ингибиторы протеазы ВИЧ.*

Не рекомендуется совместное применение пантопразола с ингибиторами протеазы ВИЧ (такими как атазанавир), абсорбция которых зависит от внутрижелудочного pH, из-за существенного снижения их биодоступности.

Если же применение комбинации атазанавира с ИПП не невозможно избежать, рекомендуется тщательный клинический мониторинг (в частности вирусной нагрузки). Не следует превышать суточную дозу пантопразола 20 мг.

#### *Бактериальные инфекции желудочно-кишечного тракта.*

Как и другие ИПП, пантопразол может привести к росту численности бактерий нормальной флоры верхнего отдела пищеварительного тракта. Лечение препаратом может несколько повышать риск желудочно-кишечных инфекций, вызванных такими бактериями как *Salmonella* и *Campylobacter* или *C. difficile*.

#### *Гипомагниемия.*

Гипомагниемия в тяжелой форме отмечали у пациентов, получавших такие ИПП как пантопразол в течение минимум 3 месяцев, а в большинстве случаев в течение года. Могут возникнуть серьезные проявления гипомагниемии, например, усталость, судороги, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, однако они могут начаться незаметно и могут быть не приняты во внимание. У большинства пораженных пациентов состояние улучшалось после заместительной терапии препаратами магния и прекращения приема ИПП.

Для пациентов, у которых ожидается длительное лечение, или принимающих ИПП в комбинации с дигоксином или препаратами, которые могут вызывать гипомагниемия (например, диуретики), врачам следует учесть потребность в измерении уровней магния перед началом лечения ИПП и периодически во время лечения.

#### *Натрий.*

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) во флаконе, то есть, по сути, является «безнатриевым» препаратом.

#### *Переломы костей.*

Длительное лечение (более 1 года) высокими дозами ИПП может умеренно увеличить риск перелома бедра, запястья и позвоночника, преимущественно у пожилых людей или при наличии других факторов риска.

Наблюдательные исследования указывают на то, что применение ИПП может увеличить общий риск переломов на 10-40%. Некоторые из них могут быть обусловлены другими факторами риска. Пациенты с риском развития остеопороза должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и употреблять достаточное количество витамина D и

кальция.

#### *Подострый кожная красная волчанка.*

Применение ИПП связывают с очень редкими случаями развития подострого кожного красной волчанки. Если возникает поражение, особенно на участках, подвергающихся воздействию солнечного света, и это сопровождается артралгией, пациенту необходимо немедленно обратиться к врачу, который рассмотрит необходимость отмены препарата. Возникновение подострого кожного красной волчанки у пациентов во время предыдущей терапии ИПП может повысить риск его развития при применении других ИПП.

#### *Влияние на результаты лабораторных исследований.*

Повышенный уровень СгА может влиять на проведение исследований нейроэндокринных опухолей. Во избежание такого воздействия необходимо прекратить терапию пантопразолом минимум за 5 дней до определения СгА. Если уровне СгА и гастрин не вернулись к норме после первичных определений, определение необходимо повторить через 14 дней после прекращения терапии ИПП.

#### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Пантопразол не влияет или имеет очень незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

При лечении этим препаратом возможны такие нежелательные реакции как нарушение зрения и головокружение. При наличии таких реакций пациентам нельзя управлять автомобилем или работать с механическим оборудованием.

#### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Опыт применения препарата беременным женщинам ограничен. Доступные данные по беременным женщинам (около 300-1000 примеров) не показывают мальформативной или фето/неонатальной токсичности пантопразола. В ходе исследований репродуктивной функции на животных наблюдалась репродуктивная токсичность. ПанГастро не следует применять в период беременности, кроме случаев крайней необходимости.

*Кормления грудью.* Исследования на животных показали выведение пантопразола в грудное молоко. Есть данные о экскреции пантопразола в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев.

Решение о прекращении кормления грудью или прекращения/удержание от лечения ПанГастро следует приниматься с учетом пользы от кормления грудью для ребенка и пользы от лечения ПанГастро для женщины.

*Фертильность.* В ходе исследований на животных не наблюдалось случаев негативного влияния пантопразола на фертильность.

### **Способ применения и дозы**

Препарат применять взрослым по назначению и под непосредственным наблюдением врача.

Введение препарата рекомендуется лишь в случае, когда его применение перорально невозможно. Есть данные о продолжительности внутривенного лечения до 7 дней. Поэтому при клинической возможности осуществляется переход от внутривенного введения препарата ПанГастро на пероральный в дозе 40 мг.

*Рекомендуемые дозы.*

*Язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки и рефлюкс-эзофагит* - 1 флакон (40 мг пантопразола) в сутки.

*Длительное лечение синдрома Золлингера-Эллисона и других патологических состояний гиперсекреции.*

Начальная суточная доза составляет 80 мг. В случае необходимости дозу можно титровать, увеличивая или уменьшая в зависимости от показателей секреции кислоты в желудке. Если дозы превышают 80 мг в сутки, их необходимо разделить на два введения. Возможно временное увеличение дозы пантопразола до 160 мг, но продолжительность применения должна ограничиваться только периодом, который необходим для адекватного контроля секреции кислоты.

В случае необходимости быстрого уменьшения кислотности большинства пациентов достаточно начальной дозы 2 x 80 мг для достижения желаемого уровня (<10 мэкв/ч) в течение 1 часа.

*Печеночная недостаточность.*

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью не следует превышать суточную дозу 20 мг (½ флакона препарата ПанГастро, порошок 40 мг).

*Почечная недостаточность.*

Пациенты с нарушениями функции почек не требуются коррекции дозы.

### *Пациенты пожилого возраста.*

Пациенты пожилого возраста не требуются коррекции дозы.

### *Подготовка к применению.*

Готовый к применению раствор получают путем разведения порошка во флаконе 10 мл раствора для инъекций хлорида натрия 0,9%. Полученный раствор можно вводить сразу или после смешивания с 100 мл раствора для инъекций хлорида натрия 0,9% или раствора для инъекций глюкозы 5%.

После приготовления раствор нужно использовать в течение 12 часов. С микробиологической точки зрения разведенный препарат необходимо использовать немедленно.

ПанГастро нельзя готовить или смешивать с другими растворителями, кроме указанных выше.

Данный препарат предназначен для введения в течение 2-15 минут.

Флакон предназначен только для одноразового использования. Перед применением необходимо визуально проверить флаконы с препаратом (в частности на изменение цвета, наличие осадка).

### **Дети**

ПанГастро, порошок для приготовления раствора для инъекций не рекомендуется применять детям (в возрасте до 18 лет), поскольку данные по безопасности и эффективности препарата для этой возрастной категории ограничены. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделе «Фармакокинетика», однако рекомендации по дозированию не могут быть предоставлены.

### **Передозировка**

Симптомы передозировки у человека не описаны.

Дозы до 240 мг, введенные внутривенно в течение 2 минут, хорошо переносились. Поскольку пантопразол экстенсивно связывается с белками, он почти не выводится при проведении гемодиализа.

В случае передозировки, при наличии клинических признаков интоксикации, следует принять обычных терапевтических мероприятий, предусмотренных на случай интоксикации. Рекомендаций по специфической терапии нет.

## **Побочные реакции**

Возникновение побочных реакций можно ожидать в около 5% пациентов. Чаще всего сообщали о развитии таких побочных реакций как тромбоз в месте введения. Диарея и головная боль возникли примерно у 1% пациентов.

Побочные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям:

- очень часто ( $\geq 1/10$ );
- часто ( $\geq 1/100$  и  $<1/10$ );
- нечастые ( $\geq 1/1000$  и  $<1/100$ );
- одиночные ( $\geq 1 / 10000$  и  $<1/1000$ );
- редкие ( $<1/10000$ );
- неизвестно (частота не определена по имеющимся данным).

*Со стороны крови и лимфатической системы.*

Редкие: агранулоцитоз.

Редкие: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения.

*Со стороны пищеварительного тракта.*

Часто: боль в эпигастральной области, полипы с фундальных желез (доброкачественные).

Нечасто: диарея, тошнота, рвота, вздутие живота и метеоризм, запор, сухость во рту, боль и дискомфорт в животе.

Неизвестно: микроскопический колит.

*Со стороны пищеварительной системы.*

Нечасто: повышение уровня печеночных ферментов (трансаминаз,  $\gamma$ -ГТ).

Редкие: повышение уровня билирубина.

Неизвестно: поражение гепатоцитов, желтуха, гепатоцеллюлярная недостаточность.

*Со стороны иммунной системы.*

Редкие: реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции, анафилактический шок).

*Со стороны кожи и подкожных тканей.*

Нечасто: зуд, кожные высыпания, сыпь.

Редкие: крапивница, ангионевротический отек.

Неизвестно: мультиформная эритема, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, фоточувствительность, подострый кожная красная волчанка.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.*

Нечасто: переломы бедра, запястья, позвоночника.

Редкие: артралгия, миалгия.

Неизвестно: мышечный спазм (как следствие нарушения баланса электролитов).

*Со стороны нервной системы.*

Нечасто: головная боль, головокружение.

Редкие: расстройства вкуса.

Неизвестно: парестезии.

*Психические расстройства.*

Нечасто: расстройства сна.

Редкие: депрессия (в том числе обострения).

Редкие: дезориентация (в том числе обострения).

Неизвестно: галлюцинация, спутанность сознания (особенно у пациентов со склонностью к данным расстройствам, а также обострение этих симптомов в случае их предшествования).

*Со стороны органов зрения.*

Редкие: нарушение зрения/затуманивание зрения.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы.*

Неизвестно: интерстициальный нефрит (с возможным развитием почечной недостаточности).

*Общие расстройства.*

Часто: тромбоз флебит в месте введения.

Нечасто: астения, усталость, недомогание.

Редкие: повышение температуры тела, периферические отеки.

*Метаболизм и нарушения обмена веществ.*

Редко: гиперлипидемия и повышение уровня липидов (триглицериды, холестерин), изменения массы тела.

Неизвестно: гипонатриемия, гипомагниемия (см. Раздел «Особенности применения»), гипокальциемия (1), гипокалиемия.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.*

Редкие: гинекомастия.

(1) гипокальциемия одновременно с гипомагниемией.

### **Срок годности**

24 месяца.

Срок применения готового раствора 12 часов.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

Порошок для инъекций во флаконе. По 1 флакону в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Лек Фармацевтическая компания д.д.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Веровшкова 57, Любляна 1526, Словения.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).